



FFW

From Alexander Cherkasky  
Prinz-Georg-Str. 5  
40477 Duesseldorf  
Germany  
Tel: +49 211 482179  
Email: [alexcherkasky@googlemail.com](mailto:alexcherkasky@googlemail.com)

Application No. 10/577,613  
US 2007 0106066  
Inventor: Alexander Cherkasky

Filing Date: 04/28/2006

Examiner: Kinsey White, Nicole Erin  
Art Unit: 1648

COMMISSIONER FOR PATENTS  
P.O. Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450  
U.S.A.

Dear Madam, Dear Sir,

The "Detailed Action" sent by the examiner Mrs. Dr. Kinsey White contains asserting and contending false statements.

I accept the temporary abeyance of drawings.

Regarding examiner's statements about the claims 20 and 28 on the page 5 of the "Detailed Action": a fusion protein can contain additional either GFP or membrane penetration domain.

On the page 2 is written: "The fusion proteins of Wahl et al meet these limitations. There is no requirement in the claim that the fusion protein inhibit cell division by binding microtubules."

The fusion proteins of Wahl et al do not meet these limitations and my fusion proteins are new and also papers of Lehtio et al, Shi et al, Chaplin et al and Yoshida et al do not contain material that could damage novelty of this my present invention.

On the page 7 is written: "Kobatake et al. discloses fusion proteins comprising maltose binding protein and Staphylococcal protein A." On the page 6 is written: Claims 22, 23 and 27 are rejected under 35 U.S. C. 102(b) as being anticipated by Kobatake et al (Journal of Biotechnology, 1995, 35:263-268). The claims are directed to fusion proteins comprising: regions selected from the group consisting of antibody binding regions, and microtubule-binding regions." On the page 8 is stated: "No claim is allowed."

The examiner Mrs. Dr. Kinsey White recognized, that the work of Kobatake et al discloses fusion proteins comprising only maltose binding protein and SPA.

All other combinations according to my present invention and all their uses are not covered by sent documents especially by paper of Kobatake et al, and patentable surplus remains and patentable weight remains.

The sent documents, especially the mentioned Kobatake's paper do not make this my invention unpatentable. This my invention is patentable. I assert that both fusion

proteins and nucleic acids according to present invention will be considered as one invention.

The examiner uses the simple scheme: she finds something what may have any far relation to the matter and than states, that the found material damages novelty making the present invention unpatentable. Such kind of examination is not constructive and biased.

The documents sent by this examiner do not contain matter related to or damaging novelty of this my invention. I argued but my argumentation was ignored. The examiner contends, that the sent documents damage novelty, thus either this examiner does not understand, that my invention contains new patentable matter and in that case that would seem to mean incompetence or this examiner understands that for my invention the patent can be issued, but this examiner generates obstacles and wishes to prevent the issue of patent. In that case it could mean misuse of current position, for example in interests of any third party. This examiner seems to seek how to prevent the granting of patent, instead to recognize that my invention contains new matter for which the patent can be granted.

The creating obstacles by this examiner means not only obstacles for me as inventor but also for my invention, for its implementation, and thus for health and healthcare of many suffering people.

I do not recognize the constructive dialogue between applicant and examiner on the level, wherein both parties are willing to understand and accept objective arguments of each other, because this examiner does not wish to understand and accept my arguments.

I understand the examiner's statements, I am open to accept arguments and find a compromise, but I anticipate that also this examiner is also not closed for accepting my arguments.

I ask, that this patent application will be delegated to other examiner, because this examiner seems to be biased.

Sincerely,



Alexander Cherkasky

From Alexander Cherkasky  
Prinz-Georg-Str. 5  
40477 Duesseldorf  
Germany  
Tel: +49 211 482179  
Email: [alexcherkasky@googlemail.com](mailto:alexcherkasky@googlemail.com)

Application No. 12/003,272  
US 2008 0200652  
Inventor: Alexander Cherkasky  
Filing Date: 12/21/2007

Examiner: Yunsoo, Kim  
Art Unit: 1644

COMMISSIONER FOR PATENTS  
P.O. Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450  
U.S.A.

Dear Madam, Dear Sir,

The "Detailed Action" sent by the examiner Kim Yunsoo contains asserting and contending false statements.

All Groups must be considered as one invention.

I delete temporary embedded hyperlink (p.17, line 12) as I was required to delete this hyperlink.

The foreign applications DE 10 2005 028 619.4 and PCT/IB2006/001490 are published officially. Therefore, the published German patent application DE 10 2005 028 619A1 can be considered as certified copy as required by 35. U.S.C. 119(b).

The examiner Kim Yunsoo has written: "(Page 3) ...claims 4-7 are withdrawn...". These claims must not be withdrawn and must remain. The examiner Kim Yunsoo has written that "no claims are allowable" (page 5) and "claims 1-3 are rejected... being anticipated by Fujino et al ..." (page 4).

The examiner Kim Yunsoo recognized that the paper of Fujino et al discloses only a SpA-GFP fusion protein, Staphylococcal protein A fused with Green Fluorescent Protein.

All other combinations according to my present invention and all their uses are not covered by sent documents, especially by the paper of Fujino et al and patentable surplus remains. Thus, this my invention is new and patentable. On the page 4 the examiner Kim Yunsoo stated: "...the referenced phospholipase A activating protein reads on the claimed " antibody binding protein" because the phospholipase A will bind to an anti- phospholipase A activating protein antibody."

The examiner Kim Yunsoo states something that does not have any relation to my invention and to novelty of it for something that could make my novel invention unpatentable because of "lack of novelty".

The examiner Kim Yunsoo stated on the page 4: "Thus the referenced teachings meet the claimed limitations. Therefore, the referenced teachings anticipate the claimed invention." As I have shown above, the referenced teachings both do not meet the claimed limitations and they do not anticipate the claimed invention.

Two times the examiner Kim Yunsoo has written on the page 4: "Further, the claimed phrase "named or entitled Novel Cherkasky Fusion proteins" does not have any patentable weight because the claimed fusion product and the referenced fusion protein are not structurally different. Thus, the referenced teachings meet the claimed limitations. Therefore, the referenced teachings anticipate the claimed invention."

Firstly, not one fusion protein but fusion proteins are claimed or the group of novel patentable fusion proteins is claimed.

Secondly, with the phrase Novel Cherkasky Fusion Proteins I emphasize that patentable surplus remains and this patentable surplus has patentable weight. Thirdly, my name make these my fusion proteins specific for and bound to my name. Thus, both any plagiarism has been made difficult and commercial realization will be enforced.

The examiner Kim Yunsoo states on one hand that no claims are allowable (page 5) and on the other hand that the value of a patent is largely dependent upon skilled preparation and prosecution by a patent attorney. This seem to be a contradiction, because on one hand he does not wish to give me a patent and on other hand he recognizes that a patent attorney can reach the granting or issue patent for this my invention, it means the examiner Kim Yunsoo recognizes that the patent for this my invention can be issued. If this examiner recognized, that the patent for this my invention can be issued, why did he sent me teachings that do not damage patent ability of this my invention stating thereby that no claims are allowable? He seems to reduce or destroy value of this my invention.

The examiner Kim Yunsoo uses the simple scheme: this examiner finds something what may have any far relation to the matter and than states, that the found material damages novelty making the present invention unpatentable. Such kind of examination is not constructive and biased.

The examiner Kim Yunsoo seems to revenge, that I made this patent application without a patent attorney. This examiner seems to discriminate me as a free inventor. The documents sent by this examiner do not contain matter related to or damaging novelty of this my invention. I argued but my argumentation was ignored. The examiner contends, that the sent documents damage novelty, thus either this examiner does not understand, that my invention contains new patentable matter and in that case that would seem to mean incompetence or this examiner understands that for my invention the patent can be issued, but this examiner generates obstacles and wishes to prevent the issue of patent. In that case it could mean misuse of current position, for example in interests of any third party. This examiner seems to seek how to prevent the granting of patent, instead to recognize that my invention contains new matter for which the patent can be granted.

The creating obstacles by this examiner means not only obstacles for me as inventor but also for my invention, for its implementation, and thus for health and healthcare of many suffering people.

I do not recognize the constructive dialogue between applicant and examiner on the level, wherein both parties are willing to understand and accept objective arguments of each other, because this examiner does not wish to understand and accept my arguments.

I understand the examiner's statements, I am open to accept arguments and find a compromise, but I anticipate that also this examiner is not closed for accepting my arguments.

I ask, that this patent application will be delegated to other examiner, because this examiner seems to be biased.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "A. Cherkasky". The signature is written in a cursive style with a large, stylized 'A' at the beginning.

Alexander Cherkasky



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 10 2005 028 619 A1 2008.08.14

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 10 2005 028 619.4

(51) Int Cl. 8: C07K 19/00 (2006.01)

(22) Anmeldetag: 20.06.2005

(43) Offenlegungstag: 14.08.2008

(71) Anmelder:

Cherkasky, Alexander, 40477 Düsseldorf, DE

(72) Erfinder:

gleich Anmelder

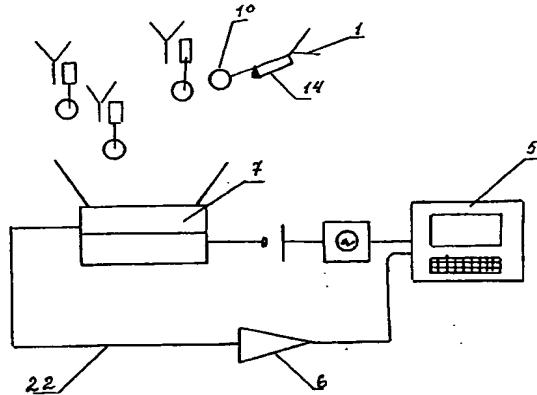
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

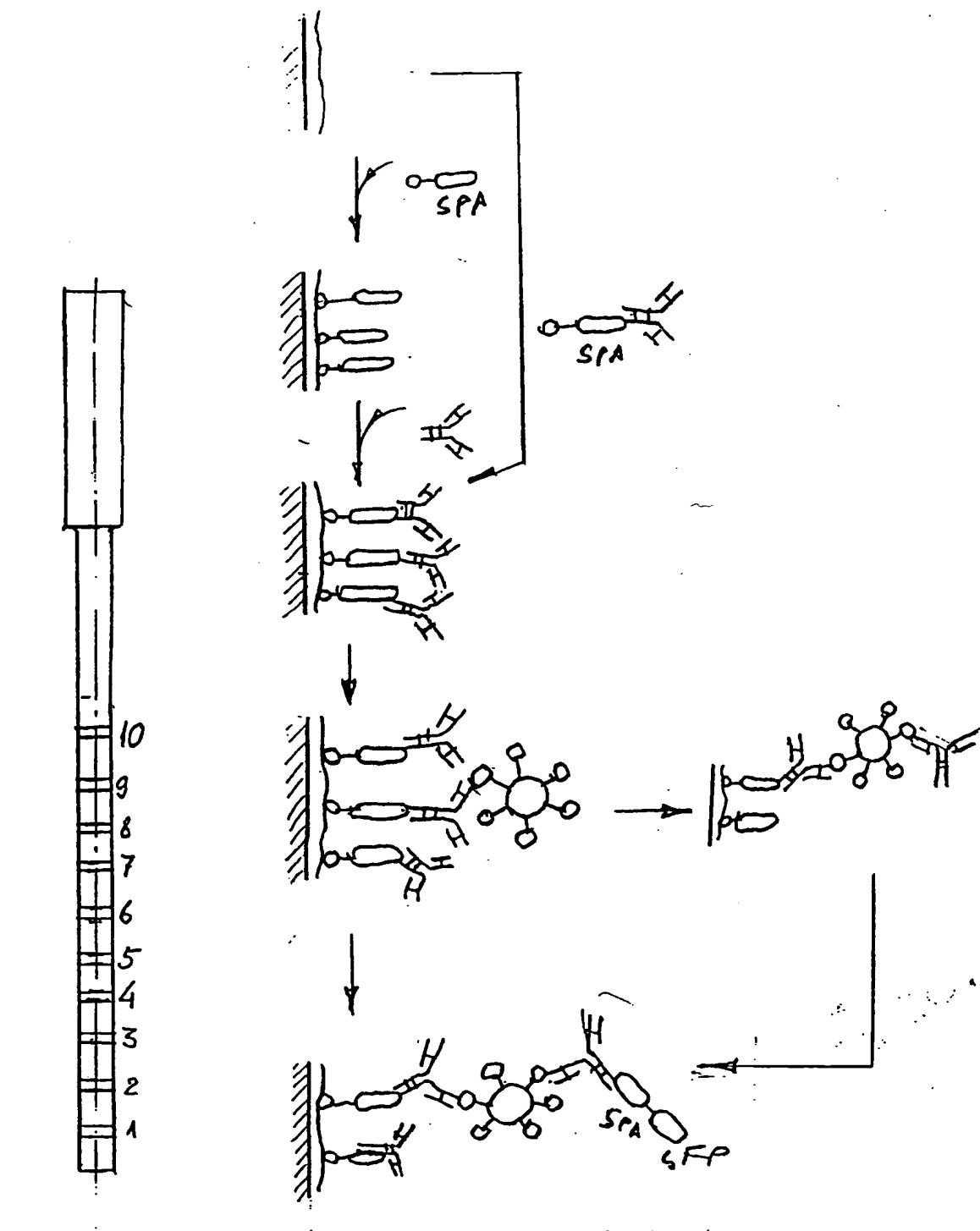
(54) Bezeichnung: Neuartige Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbindeproteine oder ihre Regionen

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Bereiche der Molekularbiologie, Immunologie und Biotechnologie.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, neuartige Stoffe mit neuartigen Eigenschaften und Verwendungen zu schaffen und zu entwickeln, die Antikörper binden und folglich derer Antigene binden können.

Die Aufgabe der Erfindung wird durch neuartige Fusionsproteine, enthaltend Antikörperbinderegionen oder Domänen, gemäß der Erfindung gelöst.





**Beschreibung**

[0001] Die Erfindung betrifft die Bereiche der Molekularbiologie, Immunologie und Biotechnologie.

[0002] Aus dem Stand der Technik sind Arbeiten und Veröffentlichungen (DE 102 02 191 A1, DE 103 501 31. A1, und WO 2005/040382) bekannt, die Fusionsproteine enthaltend Fc-Region-Bindedomänen wie z. B. Staphylokokken Protein A (SPA) oder Fc Rezeptor Ektobzw. Ligandbindedomäne und sequenz-spezifische Nukleinsäure-Bindedomänen sowie die Fusionsproteinen, enthaltend Antikörper Binderegionen wie vorzugsweise Staphylokokken-Protein A (SPA), extrazelluläre Region des Fc Rezeptors CD 64 oder ihre Regionen und Mikrotubuli Binderegionen, vorzugsweise Gephyrin, Tau, MAP oder ihre Regionen beschreiben. Diese Stoffe können nicht vielfältig eingesetzt werden.

[0003] Das breite Spektrum sowie Verwendungen der Fusionsproteinen enthaltend Antikörperbinderegionen sind noch nicht ausgearbeitet worden.

[0004] Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, neuartige Stoffe mit neuartigen Eigenschaften und Verwendungen zu schaffen und zu entwickeln, die Antikörper binden und folglich derer Antigene binden können.

[0005] Die Aufgabe der Erfindung wird durch neuartige Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinderegionen gemäß der Erfindung gelöst.

[0006] Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinde Proteine oder ihre Regionen umfassen neuartige Klassen von Stoffen, Werkstoffen, Medikamenten, diagnostischen System, Klebstoffen, Farb und Markierungs Stoffen und vielen anderen Substanzen und Systemen. Anhand einiger Beispiele soll die Breite bzw. die Verwendungsbreite und Vorteile dieser Substanzen und derer Verwendungsmöglichkeiten dargestellt werden. Diese Breite bzw. zahlreiche Verwendungen und Vorteile sind bei Weitem nicht nur auf diese folgende Beispiele beschränkt.

**Beispiel 1**

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend IgE-Antikörperbinderegionen und hydrophile Regionen

[0007] Erhöhte Werte von IgE-Antikörpern kennzeichnen unter anderem Asthma, atopisches Ekzem, einige Allergien und Entzündungen. Die Zielsetzung bestimmter Therapien ist deswegen auf Verminderung der IgE-Werten gerichtet, d. h. Medikamente zu entwickeln, die IgE-Moleküle entfernen und dadurch ihre Konzentration senken.

[0008] Bekannt sind Anti-IgE-Antikörper von Genentech unter dem Handelsnamen Xolair. Da die Entfernung der IgE mittels Antikörper durch Makrophagen bzw. derer Aktivierung erfolgen sollte und diese selbst bei der Aktivierung Entzündungsfaktoren freisetzen, ist die Wirkung der Anti-IgE-Antikörper nicht so effektiv wie erwartet.

[0009] Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend IgE-Antikörperbinderegionen und hydrophile Regionen können IgE-Antikörper binden und durch hydrophile Regionen mit dem Kreislauf aus einer Entzündungsherde entfernen und sind dabei nicht auf die Aktivierung von Makrophagen angewiesen. Dadurch kann die Behandlung effektiver und nebenwirkungsärmer durchgeführt werden.

**Beispiel 2**

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend IgE-Antikörperbinderegionen und Rezeptoren

[0010] Die Aufgabenstellung ist im Beispiel 1 erörtert worden.

[0011] Die Rezeptoren der Fusionsproteine binden vorzugsweise Entzündungsfaktoren wie TNF-Alpha, C5a, C3a und C4a. Diese Fusionsproteine besitzen dadurch eine Doppelwirkung. Einerseits wird die Bindung der IgE Antikörper und ihre Rezeptoren durch Bindung an Fusionsproteinen gemäß der Erfindung bzw. dem Beispiel 2 blockiert, andererseits werden Entzündungsfaktoren wie TNF-Alpha, die freigesetzt sind, an die Rezeptorregionen der Fusionsproteinen gebunden. Die entzündungshemmende Doppelwirkung kann eine effektivere und nebenwirkungsärmere Behandlung ermöglichen.

Beispiel 3

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend IgE oder IgG-Antikörperbinderegionen und Enzyme.

[0012] Enzyme, die vorzugsweise, DNAsen, DNasel, S1 Endonuklease, Katalase oder Peroxidase sind, wirken ebenfalls entzündungshemmend sowie lindernd bei der Systemischen Lupus Erythematosus (SLE).

[0013] Die entzündungshemmende Doppelwirkung der Fusionsproteinen nach diesem Beispiel ist also ähnlich wie die Doppelwirkung nach dem Beispiel 2.

Beispiel 4

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend IgE oder IgG-Antikörperbinderegionen, Rezeptoren und Enzyme

[0014] Diese Fusionsproteine besitzen eine dreifache entzündungshemmende Wirkung der Fusionsproteine, die in den Beispielen 2 und 3 beschrieben sind, wenn Enzyme DNasel, S1 Endonuklease, Katalase, peroxydase oder andere entzündungshemmende Enzyme sind, und Rezeptoren, wie z. B. TNF Alpha Rezeptor, C5a, C3a, C4a Rezeptoren oder andere Rezepturen sind, die Entzündungsfaktoren binden.

Beispiel 5

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinderegionen und fluoreszente Proteinen oder ihre Regionen

[0015] Mit Hilfe dieser Fusionsproteinen können Antikörper z. B. IgG oder IgE-Antikörper spezifisch markiert werden. Der Hauptvorteil der Markierung der Antikörper durch diese Fusionsproteinen ist die Genaugkeit. Ein Beispiel für ein fluoresentes Protein ist z. B. GFP (Grünes fluoreszentes Protein) oder seine Region.

Beispiel 6

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinderegionen und Metallbindeproteinen oder ihre Regionen

[0016] Diese Fusionsproteinen, komplexiert mit Metallatomen oder Ionen, können durch Magnetfelder gelenkt bzw. orientiert werden. Dadurch wird die Aufgabe der molekularen Orientierung gelöst. Metallbindeproteinen sind z. B. Astacin (von Astacus Fischen), Ferritin, Coeruloplasmin, eine Cystein-reiche Region u. v. a. Protein oder ihre Regionen.

Beispiel 7

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinde-, Metallbinde- und fluoreszente Regionen

[0017] Die Fusionsproteine können markieren und orientiert werden, welches z. B. bei der Isolierung und Reinigung der entsprechenden Antigenen der an Fusionsproteinen gebundenen Antikörper von Vorteil ist.

Beispiel 8

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinde-, Polymerbinde- und Metallbinderegion

[0018] Diese Fusionsproteine können sich an ein Polymer, vorzugsweise Biopolymer wie z. B. eine DNA-Sequenz oder ein Polysaccharid wie Cellulose, Chitin, Pektin, Stärke, durch Polymerbinderegion binden, durch Antikörperbinderegion z. B. IgG bzw. monoklonale Antikörper binden und durch mit Metallionen und Atome komplexierte Metallbindedomäne gelenkt bzw. orientiert werden. Solche Komplexe aus Fusionsproteinen und Polysacchariden können z. B. zur Infiltration bestimmter Stoffe bzw. Substanzen, vorzugsweise Antigenen z. B. viralen Antigenen, verwendet werden.

Beispiel 9

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinde-, Polymerbinde- und fluoreszente Proteine oder ihre Regionen

**[0019]** Die Vorteile und Verwendungen dieser Fusionsproteine sind ähnlich mit denen des Beispiel 8, wobei die fluoreszente Regionen ihre Farbe, Helligkeit oder Intensität in Abhängigkeit von Konzentrationen der gebundenen bzw. infiltrierten Antigenen ändern.

Beispiel 10

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinde-, Metallbinde-, Polymerbinde und fluoreszente Proteine oder ihre Regionen

**[0020]** Die Verwendungen dieser Fusionsproteine sind ähnlich mit denen der Beispiele 8 und 9, wobei durch Metalle, die an Metallbinderegionen gebunden bzw. komplexiert sind, mittels Magnetfelder bessere molekulare Orientierung erreicht wird.

Beispiel 11

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinderegion, und mindestens ein Rezeptor oder seine Region

**[0021]** Die Antikörperbinderegion ist vorzugsweise eine IgG Binderegion, wie z. B. SPA, wobei Rezeptor z. B. ein Entzündungsfaktor wie TNF Alpha, C5a, C4a oder C3a bindet.

**[0022]** Die Wirkung ist SLE-lindernd und ähnlich, wie in den Beispielen 2–4 beschrieben ist.

Beispiel 12

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinderegionen und Liganden oder ihre Regionen

**[0023]** Liganden sind z. B. C3b oder C4b Proteine des Immunsystems oder ihre Regionen, die an CR1-Rezeptoren der Erythrozyten binden, und an der Opsonierung und der Beseitigung der Immunkomplexe beteiligt sind. Durch solche Fusionsproteinen können Antikörper wie IgE bei Entzündungen oder IgG-Autoantikörper z. B. bei Epidermolysis bullosa acquiesita (EBA) gebunden und auf alternativer, Wege abgeführt und entsorgt werden, welches zur Linderung führt.

Beispiel 13

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinderegionen, Rezeptoren und Liganden.

**[0024]** Rezeptoren sind z. B. Rezeptoren der Entzündungsfaktoren wie TNF Alpha, Liganden sind z. B. C3b und C4b oder ihre Regionen. Diese Fusionen haben die doppelte entzündungshemmende Wirkung wie die Proteine die in den Beispielen 2–4, 11 und 12 beschrieben sind.

Beispiel 14

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinderegionen, Rezeptoren und Enzyme

**[0025]** Rezeptoren sind z. B. Entzündungsfaktor-Rezeptoren und Enzyme wie DNaseI, S1 Endonuklease, Kalalase oder Peroxidase und wirken entzündungshemmend. Die zusätzliche Bindung der Antikörper IgE oder IgG erhöht die entzündungshemmende Wirkung der Fusionsproteinen nach diesem Beispiel.

Beispiel 15

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinderegionen oder ihre Regionen und Autoantigene oder ihre Regionen

**[0026]** Diese Fusionsproteine können zur Diagnose der Autoimmunerkrankungen verwendet werden. Die Fu-

sionsproteine werden dabei in Serum hinzugeführt. Sollten sich im Serum Autoantikörper in geringen oder größeren Konzentrationen befinden, so binden sie sich an die Autoantigene oder autoantigene Regionen der Fusionsproteine. Die Fc Regionen werden aber Antikörper unspezifisch gebunden. Dadurch entsteht der multimolekulare Komplex, der niederschlägt.

[0027] Sollten sich keine oder nur wenige bzw. in geringer Konzentration, die Autoantikörper befinden, so werden die Autoantigene Regionen der Fusionsproteine entsprechend nicht gebunden und der multimolekulare Komplex entsteht dem zufolge nicht. Der Niederschlag in dem Maße ist nicht zu beobachten.

Beispiel 16

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinde-, autoantigene und fluoreszente Regionen

[0028] Die Verwendung dieser Fusionsproteine als diagnostische Tools bzw. Mittel ist ähnlich wie im Beispiel 15, wobei die Komplexbildung durch fluoreszente Proteine oder ihre Regionen verdeutlicht und besser visualisiert wird.

Beispiel 17

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbinde-, und T-Zell Reaktion auslösende Regionen

[0029] Die Modifikation monoklonaler IgG-Antikörper mit diesen Fusionsproteinen führt zur verbesserten Verwendung der Antikörper im Einsatz gegen virale, fungale bakterielle und Protozoenkrankheitserreger, weil diese durch T-Zellen angegriffen werden.

Beispiel 18

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbindeproteinen oder ihre Regionen und Speicherproteinen oder ihre Regionen

[0030] Als Speicherproteine können z. B. die tierischer Herkunft wie Kaseine oder die pflanzlicher Herkunft wie Vicilin, Legumine, Gliadin, Glutenin, Lupine, Avenine, Secaline, Hordeine, Trifoliin verwendet werden. Die Verwendung dieser Fusionsproteine bzw. Fusionsprotein-Antikörper-Komplexe besteht in neuartigen Stoffen, die amorph oder elastisch sind, und bestimmte Antigene vorzugsweise an der Oberfläche erkennen und binden können. Solche Stoffe können vorzugsweise als neuartige Antigen-spezifische Filter verwendet werden, oder als Sicherheitsmerkmale auf bestimmte Oberflächen aufgetragen werden.

Beispiel 19

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbindeproteinen oder ihre Regionen und Strukturproteinen oder ihre Regionen

[0031] Strukturproteine können vorzugsweise aus folgenden Proteinen ausgewählt werden: Lamprin, ein Zellprotein, Resilin, Abducin, Kristalline Alpha, Beta, Gamma, Kollagen oder Keratin.

[0032] Die Verwendungen sind ähnlich wie die im Beispiel 18, wobei der Stoff elastisch oder fest sein kann.

Beispiel 20

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbindeproteinen oder ihre Regionen, Speicherproteinen oder ihre Regionen und Strukturproteine oder ihre Regionen

[0033] Die Stoffe bestehend aus diesen Fusionsproteinen bzw. Fusionsprotein-Antikörperkomplexen haben ähnliche Anwendungen und Eigenschaften wie die, die in den Beispielen 18 und 19 beschrieben wurden.

Beispiel 21

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbindeproteinen oder ihre Regionen, Metallbinderegionen und Speicherproteinen oder ihre Regionen

[0034] Die Eigenschaften und Verwendungen sind ähnlich wie die die in den Beispielen 18–20 beschrieben sind.

Beispiel 22

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbindeproteinen oder ihre Regionen, Metallbinderegionen und Strukturproteinen oder ihre Regionen

[0035] Die Eigenschaften und Verwendungen sind ähnlich wie die die in den Beispielen 18 und 19 beschrieben sind.

Beispiel 23

Cherkasky-Fusionsproteine enthaltend Antikörperbindeproteinen oder ihre Regionen, Metallbindeproteinen oder ihre Regionen, Strukturproteinen oder ihre Regionen und Speicherproteine oder ihre Regionen

[0036] Die Eigenschaften und Verwendungen sind ähnlich wie die die in den Beispielen 18 und 19 beschrieben sind.

[0037] Weitere Beispiele umfassen Fusionsproteine enthaltend Antikörperbindeproteine oder ihre Regionen und pflanzliche Proteine wie z. B. Phloemprotein 1 (PP1) aus Cucurbitas, Fischproteine wie z. B. Astacin von Astacus, Neuronenproteine wie z. B. GFAP, MBP, (Myelin Basistes Protein), Polymerbindeprotein-Enzym-Fusion, wobei die Polymerbinderegion vorzugsweise eine Cellulosebinderegion wie z. B. Cip A ist; Rubredoxin; welches eine hitze stabiles Protein ist, antifreeze Protein oder Glykoprotein, eine Serin oder Serinreiche Region, ein Laminin, Aktin, Myosin, ein Cytokin, ein Interleukin, ein Blutprotein, wie z. B. Serumalbumine, ein Transprotein, ein basisches Protein oder seine Region, ein saures Protein oder seine Region, ein Spacer, ein hydrophobes Protein oder seine Region, ein hydrophiles Protein oder seine Region, ein Zellprotein, ein Zellkernprotein oder ihre Regionen, ein Neurofilament oder seine Region, ein virales Protein wie z. B. vom Phagen T4, Tobacco mosaic virus TMV, ein Opsonin, CRP oder C-Reaktive Protein, MBP (Mannose Bindeprotein), Nukleinsäurebindeproteine oder ihre Regionen, LH, FSH, Viciuin like Protein oder ein anderes Protein oder seine Regionen. Die Fusionsproteine bzw. Fusionsprotein-Antikörper-Komplexe können als neuartige Stoffe für unterschiedliche Zwecke verwendet werden. Alle haben elastische, amorphe oder feste mechanische Eigenschaften und spezifische Bindungsfähigkeit der Antikörper.

[0038] An Oberflächen gebundene Antikörper können bestimmte Antigene erkennen und als Basis für Sensoren eingesetzt werden. Sobald diese Fusionsprotein-Antikörper-Komplexe elektrischen Strom leiten und dabei Antikörper ihre Antigene spezifisch erkennen, wird die Leitfähigkeit bzw. der Widerstand leicht geändert, und zwar so dass diese Änderung leicht registriert und gemessen werden kann. Dies ist die Basis für den Bau neuartiger diagnostischen, Test; Kontroll-Sensor- und Alarm bzw. Warnungssystemen, die sehr stark reduziert bzw. miniaturisiert werden können und viel effizienter arbeiten können als elektronische Systeme mit immobilisierten Antikörpern, weil bei grossen Konzentrationen der Fusionsproteinen bzw. Fusionsprotein-Antikörper-Komplexe schon wenige Antigene, wie z. B. gefährliche Toxine wie Anthrax, Botulinus, oder Tetanus-Toxine, Viren wie z. B. HIV oder Ebola-Virus, Bakterien wie Bacillus anthracis, für eine Registrierung bei der Interaktion mit den gebundenen Antikörpern und Messung aus bzw. hinreichen.

[0039] Die gebundene Antikörper bzw. die Fusionsproteinen-Antikörper-Komplexe bilden eine amorphe oder elastische Masse, die auch Salze enthalten kann und den Sensorbestandteil der Registrierungsgeräte gemäß dieser Erfindung darstellt. Durch diese Masse wird elektrischer Strom geleitet und jede Interaktion der Antigenen mit den gebundenen Antikörpern der Fusionsprotein-Antikörper-Komplexe ändert die Stromstärke und den Widerstand.

[0040] Diese Änderungen werden registriert und ausgewertet, welches zu einem aussagekräftigem Ergebnis führt.

[0041] In der Fig. 1a ist ein System zur Durchführung von Diagnosen, Kontrollen und Tests zur Feststellung

oder Registrierung bestimmter Antigene wie z. B. HIV-Viren, Bakterien, Proteine, Protozoen, oder andere Moleküle, Mikroorganismen, oder Zellen oder Substanzen, schematisch dargestellt.

[0042] Das System enthält den Registrierkörper 7, welches eine Masse bestehend aus Antikörper-Fusionsprotein-Komplexen, welche vorzugsweise auf einen Substrat aufgetragen sind, darstellt.

[0043] Der Registrierkörper 7 enthält Antikörper 1, die an die Fusionsproteine, bestehend aus Antikörperbindedomänen 14 und Speicherproteinen 10, oder Struktur oder andere Proteine gebunden sind. Der Registrierkörper 7 ist durch die Leitung 22 mit dem Stromverstärker 6 und dem Auswertungssystem bzw. mit dem Rechner 5 zur Auswertung der Änderungen elektrischer Signale verbunden.

[0044] In der Fig. 1b ist die Interaktion des Antigens 2 schematisch dargestellt, welches z. B. HIV Virus ist, mit den Antikörpern 1, die an die Fusionsproteine bestehend aus den Antikörperbinderegionen 14 und den Speicherproteinen 10 gebunden sind.

[0045] In der Fig. 2a ist das Fusionsprotein-Antikörper-Komplex, welcher sich an CR1 Rezeptor 21, des Erythrozyts 19 bindet, dargestellt. Der Fusionsprotein-Antikörper-Komplex besteht aus dem Fusionsprotein enthaltend Antikörperbindedomäne 14 und dem spezifischen Ligand 23 C3b oder C4b, und Antikörper 1. Durch dieses Fusionsprotein kann ein Antigen auf alternativem Wege entzündungsfrei abgeführt und entsorgt werden.

[0046] Der Fusionsprotein-Antikörper 1-Ligand 20-Komplex, in der Fig. 2b welcher sich an den Erythrozyten 19 bindet, enthält zusätzliche mittlere Rezeptordomäne 13, welche z. B. Entzündungsfaktoren wie TNF-Alpha bindet und mit abführt bzw. mitentsorgt. Dabei wird eine zusätzliche entzündungshemmende Wirkung erreicht.

[0047] In den Fig. 3 ist eine mögliche Ausführung des Test-, Diagnose oder Kontroll Systems gemäß der Erfindung, sowie der entsprechende molekularer Vorgang schematisch dargestellt.

[0048] Der Antikörper z. B. ein monoklonaler Antikörper in der Fig. 3a1.1 ist durch das Fusionsprotein enthaltend eine Antikörperbinderegion und eine Polymerbinderegion, an ein Polymer wie z. B. eine Nukleinsäuresequenz oder ein Polysaccharid gebunden. Ein Antigen z. B. ein Virus wird von diesem Antikörper in der Fig. 3b1.1 gebunden. Die optische Visualisierung (Fig. 3c1.1) erfolgt durch fluoreszentes Fusionsprotein enthaltend eine Antikörperbindedomäne – z. B. SPA und eine fluoreszente Domäne z. B. GFP.

[0049] Die Fusionsproteine in den Fig. 3a1.2, b1.2 und c1.2 enthalten längere Spacer-Regionen z. B. Polyglycin, um die Reichweite zu vergrößern.

[0050] In den Fig. 3a2, b2 und c2 und der entsprechende Testvorgang manueller oder automatischer Ausführung dargestellt. Der Stift 25 mit dem Griff 24 enthält die molekulare Oberflächenstruktur, die den Figuren a1.1 oder a1.2 entspricht. Dieser Stift in der Fig. 3a3 wird in das Gefäß 26 mit einer Blutprobe oder Serum getan, einige Zeit z. B. 2 Minuten gehalten und rausgenommen. Danach wird dieser Stift (b2) in die Lösung enthaltend Fusionsprotein-Antikörper-Komplexe getan. Die Fusionsproteine bestehen aus Antikörperbinderegionen und fluoreszenden Regionen.

[0051] Sollten sich in der Blut- oder Serumprobe Antigenen z. B. Viren wie HIV, oder SARS oder Hepatitis enthalten, werden diese durch entsprechende Antikörper der Fusionsprotein-Antikörper-Komplexe erkannt und gebunden. Nachdem der Stift aus der Probe entfernt wird leuchtet dieser. Um nachzuweisen, ob es sich bei dieser Leuchtung entweder um hoch oder mittel-affinen spezifischen Antigen – Antikörper Interaktionen oder um unspezifische oder niederaffine Interaktionen handelt, wird der Stift ins Wasser oder in eine Pufferlösung getan und leicht gerührt, und danach von der Lösung genommen (c2). Bleibt die Leuchtung so wird die Intensität gemessen. Die Leuchtung wird folgenderweise interpretiert: Die Antigene haben sich spezifisch an die Antikörper der Fusionsproteinen gebunden, welche an Polymere gebunden sind und diese sind an die Mantelfläche des Stiftes gebunden. Die Fusionsprotein-Antikörper-Komplexe sind an diese Antigene auf der anderen freien Seiten der Antigens spezifisch gebunden.

[0052] Die Fusionsproteine sind mit den Antikörper Bindedomänen an Antikörper gebunden und leuchten durch fluoreszente Domänen. Also bedeutet die anhaltende Fluoreszenz die Tatsache, dass sich in der Blutprobe oder Serumprobe Antigene enthaltend waren. Sollte die Leuchtung nach der Rührung verschwinden, bedeutet das, dass im Serum oder in der Blutprobe keine Antigene waren.

DE 10 2005 028 619 A1 2008.08.14

[0053] Die Fusionsproteine in den Fig. 4a, Fig. 4b und Fig. 4c enthalten fluoreszente Regionen und können als Bestandteile der Sensoren verwendet werden, weil durch Antigen-Antikörper-Interaktionen die Lichtintensität verändert wird. Diese Änderung wird registriert.

[0054] Das Fusionsprotein in der Fig. 4a enthält eine fluoreszente Region 18, eine Polymerbinderegion 16, und die Antikörperbinderegion 14, die mit einem Antikörper verbunden ist.

[0055] Das Fusionsprotein ist durch die Polymerbinderegion 16 an ein Polymer 9 gebunden.

[0056] Das Fusionsprotein in der Fig. 4b enthält zusätzlich eine längere Spacerregion 8, wie z. B. eine Polyglycindomäne, die die Reichweite erhöht.

[0057] Das Fusionsprotein in der Fig. 4c enthält zusätzlich eine Domäne eines Speicherproteins, Struktur oder Metallbindeproteins, um Stabilität zu erhöhen.

[0058] In den Fig. 5 sind einige mögliche Ausführungen der Fusionsprotein-Antikörper-Polymer-Komplexen schematisch dargestellt.

[0059] Das Fusionsprotein in der Fig. 5.1 enthält die Polymerbinderegion 16, und die Antikörperbinderegion 14, die mit dem Antikörper 1 verbunden ist.

[0060] Das Fusionsprotein in der Fig. 5.2 enthält zusätzlich eine Spacerregion 8.

[0061] Die Spacerregion des Fusionsproteins in der Fig. 5.3 enthält Knicks, die durch Proline in der Polyglycin-Region entstehen.

[0062] Die Spacerregion des Fusionsproteines in der Fig. 5.4 enthält eine Helix. Das Fusionsprotein in der Fig. 5.5 enthält zusätzlich eine Region eines Strukturproteins, Speicherproteins oder eines Metallbindeproteins um die Stabilität zu erhöhen.

[0063] Dieses Fusionsprotein kann entweder eine lineare (Fig. 5.6), geknickte (Fig. 5.7) oder helikale (Fig. 5.8) Spacerregion enthalten.

[0064] Das Fusionsprotein in der Fig. 5.9 enthält zusätzlich zwei Regionen z. B. eine von einem Struktur- und die andere von einem Speicherprotein oder einem Metallbindeprotein.

[0065] Dieses Fusionsprotein kann entweder eine lineare (Fig. 5.10), geknickte (Fig. 5.11) oder eine helikale (Fig. 5.12) Spacerregion enthalten.

[0066] Das Fusionsprotein in der Fig. 5.13 enthält eine terminale Domäne wie z. B. GFP oder eine Metallbinde domäne, wobei die mittlere Domäne, die Polymerbindedomäne ist.

[0067] Dieses Fusionsprotein kann entweder eine lineare (Fig. 5.14), geknickte Fig. 5.15 oder helikale (Fig. 5.16) Spacerdomäne enthalten.

[0068] Das Fusionsprotein in der Fig. 5.17 enthält zwei terminale Domänen vor bzw. nach der Polymerbinde Domäne.

[0069] Dieses Fusionsprotein kann entweder eine lineare (Fig. 5.18), eine geknickte (Fig. 5.19) oder eine helikale (Fig. 5.20) Spacerregion enthalten.

[0070] Das Fusionsprotein in der Fig. 5.21 enthält eine mittlere Polymerbinderegion (Ausdrücke „Region“ und „Domäne“ sind als Synonyme zu verstehen) und jeweils zwei seitliche Domänen, wobei die eine N- oder C-terminal Domäne, die Antikörperbindedomäne ist, welche mit einem Antikörper verbunden ist. Die benachbarte Domänen sind z. B. eine Metallbinde domäne, die Polymerbindedomäne, eine Strukturproteindomäne und eine fluoreszente Domäne und/oder Domäne eines Speicherproteins, um Stabilität, Fluoreszenz und molekulare Orientierung durch Lenkung der komplexerten Zonen zu erreichen, bzw. zu ermöglichen. Die geknickte Domäne kann z. B. folgende Formel (Pro(Gly)n)m haben, wobei n und m beliebig sein können.

[0071] Dieses Fusionsprotein kann z. B. entweder eine lineare (Fig. 5.22), eine geknickte (Fig. 5.23) oder eine

helikale (Fig. 5.24) Domäne enthalten.

[0072] Das Fusionsprotein in der Fig. 6 enthält Antikörperbindedomäne **14** und Metallbinderegionen **11**, und ist mit dem Antikörper **1** verbunden. Der Antikörper kann in einer Lösung durch das Fusionsprotein und elektromagnetische Felder orientiert werden.

[0073] In der Fig. 7 ist der Komplex bestehend aus Antikörpern und Fusionsproteinen enthaltend Autoantigene oder Autoantigene Regionen **15** und Antikörper Binderegionen, schematisch dargestellt. Diese Fusionsproteine dienen der diagnostischen Feststellung des Vorhandenseins bestimmter Autoantikörper in Blut bzw. Serum. Sollten sich Autoantikörper befinden, so binden die Fab Fragmente die Autoantigene Domänen der Fusionsproteinen und der Komplex entsteht.

[0074] Wenn keine Antikörper vorhanden sind, binden diese sich nicht an die Autoantigene Domänen der Fusionsproteinen und die Komplexe entstehen nicht.

[0075] In der Fig. 8 ist ein Polymer-Antikörper-Fusionsprotein-Komplex schematisch dargestellt. Fusionsproteine enthalten Antikörperbindedomänen **14**, Polymerbinderegionen **16**, und Rezeptoren **17**, und sind durch Polymerbinderegionen **16** an Polymer **9** und durch Antikörperbinderegionen **14** an Antikörper **1** gebunden.

[0076] Die Rezeptoren **17** binden Liganden **20**. Die Rezeptoren binden z. B. Entzündungsfaktoren wie TNF-Alpha, diese entsprechen den Liganden.

[0077] In der Fig. 9 ist die Lenkung einer T-Zelle **4** gegen eine Zielzelle **3** durch Fusionsprotein-Antikörperkomplexen dargestellt. Antikörper **1** bindet sich spezifisch an ein Zielzell-spezifisches Antigen und die Liganddomäne **20** bindet sich an den Rezeptor **17** der T-Zelle. Die Liganddomäne ist z. B. eine Region von HLA-B7.1 oder B7.2 und ruft die T-Zell-Aktivierung hervor, welche zum Angriff gegen die Zielzelle führt.

[0078] Das Fusionsprotein in der Fig. 10 enthält eine terminale hydrophile Domäne, bestehend aus hydrophilen Aminosäuren wie z. B. Serin, um die Löslichkeit des Polymer-Fusionsprotein-Antikörper-Komplexen zu erhöhen.

[0079] Die Fusionsproteine in den Fig. 11a, b, c, d und **e** sind durch ein Enzym, z. B. Protease, Nuklease, Lipase, Katalase, Peroxidase oder ein anderes Enzym gekennzeichnet.

[0080] In der Fig. 12 ist der Teststift mit 10 Sektoren oder Segmenten sowie das Vorgehen der Vorbereitung und der Testdurchführung schematisch dargestellt (siehe Fig. 3). Durch Überschuss der Fusionsproteine in Lösung werden die an Polymere gebundene Fusionsproteine verdichtet.

[0081] Die Sequenzen für Proteine sind öffentlich zugänglich und im Internet z. B. beim National Center for Biotechnology Information, NIH, Bethesda MP, 20894, USA (NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) erhältlich.

#### Ausführungsbeispiel 1

[0082] Klonierung und Expression des Fusionskonstrukt-N-Keratin-SPA-C c DNA Sequenzen für Keratin und Staphylokokkenprotein A werden durch PCR oder RT-PCR kloniert. Das Fusionsprotein wird aus PCR-Produkten zusammengesetzt. Die PCR-Primern sind so konstruiert, dass sie Restriktionsstellen auf 5' und 3' Enden enthalten, um spätere Ligationsschritte durchzuführen. Die 5' und 3' Enden des Keratin-PCR Produktes enthalten Bam HI und HindIII Restriktionsstellen.

[0083] Die 5' und 3' Enden des SPA-PCR Produkts enthalten EcoRI und KpnI Restriktionsstellen.

[0084] Durch Behandlung mit BamHI und HindIII wird Keratin PCR Produkt in den entsprechend vorbereiteten Vektor hineingliedert. Der Vektor wird mit KpnI und EcoRI behandelt, um SPA-PCR Produkt hineinzuliegieren. Das Ligationsprodukt wird in E.Coli transformiert, exprimiert und abschliessend gereinigt.

[0085] In der Seq. 1 ist die Aminosäuresequenz des Fusionsproteins enthaltend menschliches niedrig affinen Rezeptor für Fc Fragment des IgG und menschliches Keratin 7, dargestellt.

[0086] In der Seq. 2 ist die Aminosäuresequenz des Fusionsproteins, enthaltend menschliches niedrig affines Rezeptor für Fc Fragment des IgG und Vicilin-like Protein vom Lupinus albus dargestellt. Die Rezeptordomäne

ist 290 Aminosäure lang und die Länge des Vicilin-ähnlichen Proteins beträgt 182 Aminosäuren, also ist die Länge des Fusionsproteins 472 Aminosäuren.

Seq. 1

mgilsflpvl atesdwadck spqpwghmll wtavlflapv agtpappkav lklepqwinv  
lqedsvltlc rgthspesds iqwfhnlnli pthtqpsyrf kannndsgay tcqtgqtsls  
dpvhltlse wlvltphle fqegetivlr chswkdkplv kvtffqngks kkfsrsdpnf  
sipqanhshs gdyhctgnig ytlysskpvt itvqapsssp mgiiavvtg iavaaivaav  
valiycrkkr isanptnpde adkvgaenti tysllmhpd leepddqnri  
MSIHFSSPVFTSRSAAFSGRGAQVRLSSARPGLGSSSLYGLGA  
SRPRVAVRSAVGAGIREVTINQSLLAPRLDADPSLQRVRQESEQIKTLNNKF  
ASFIDKVRFLEQQNKLLETKWTLLOEQKSAKSSRLPDIFEAQIAGLRGQLEALQVDGG  
RLEAEELRSMDVVEDFKNKYEDEINHRTAAEAEF VVLKKDVDAAYMSKVELEAKVDAL  
NDEINFLRTLNETELTELQSQISDTSVVLSMDNSRSLDLGIIAEVKAQYEEMAKCSR  
AEAEAWYQTKFETLQAQAGKHGDDLNRNTRNEISEMNRAIQRLQAEIDNIKNQRAKLEA  
AIAEAEEERGELALKDARAKQEELEAALQRGKQDMARQLREYQELMSVKLALDIEIATY  
RKLLEGeesrlAGDGVGAVNISVMNSTGGSSSSGGIGLTGGTMGSNALSFSSSAGPG  
LLKAYSIRTASASRRSARD

Seq. 2

mgilsflpvl atesdwadck spqpwghmll wtavlflapv agtpappkav lklepqwinv  
lqedsvltlc rgthspesds iqwfhnlnli pthtqpsyrf kannndsgay tcqtgqtsls  
dpvhltlse wlvltphle fqegetivlr chswkdkplv kvtffqngks kkfsrsdpnf  
sipqanhshs gdyhctgnig ytlysskpvt itvqapsssp mgiiavvtg iavaaivaav  
valiycrkkr isanptnpde adkvgaenti tysllmhpd leepddqnri  
Itrelcccht itqrpifivv vgegngkyel vgirdqqrqq deqeeepeev rrysarlseg  
difvipagyp isvnassnlr ligfginaye nqrnflagse dnvirql dre vkeltfpfa  
edierliknq qqsyfanaqp qqqqqqqqqqq qqqqqqqqqqq qsekegrgr rgpissilst  
ly

**ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

**Zitierte Patentliteratur**

- DE 10202191 A1 [0002]
- DE 10350131 A1 [0002]
- WO 2005/040382 [0002]

**Zitierte Nicht-Patentliteratur**

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> [0081]

DE 10 2005 028 619 A1 2008.08.14

**Patentansprüche**

1. Neuartige Fusionsproteine, Cherkasky Fusionsproteine genannt, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein Antikörperbindeprotein oder seine Region bzw. Domäne und mindestens eine Nicht-Antikörperbinderegion oder eine beliebige Region enthalten.
2. Fusionsproteine, Cherkasky Fusionsproteine genannt, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein Antikörperbindeprotein oder seine Region vorzugsweise Staphylokokkenprotein (SPA), eine andere Ig oder eine IgE-Binderegion und mindestens eine Region enthalten, die teilweise oder ganz aus folgenden Proteinen, Fusionsproteinen oder ihren Regionen ausgewählt werden kann: HLA-B7.1, HLA-B7.2, eine ihre Region, eine T-Zell aktivierende Domäne, ein Enzym, DNaseI, S1 Endonuklease, ein Rezeptor, vorzugsweise für Entzündungsfaktoren TNF-Alpha, C5a, C3a, C4a, ein fluoreszentes Protein vorzugsweise GFP, ein Ligand vorzugsweise C3b, C4b, ein Opsonin, CRP oder C-Reaktives Protein, MBP oder Mannose-Bindepotein, und Myelin Basisches Protein, ein neurales Protein, ein saures, ein basisches, ein hydrophiles, ein hydrophobes Protein, eine Cystein-reiche Region, Antifreeze Protein oder Glykoprotein, Rubredoxin, ein Autoantigen oder seine Region, ein Strukturprotein vorzugsweise, Resilin, Abducin, Lamprin, Kollagen, Keratin, ein Speicherprotein Casein ein Zellprotein, ein Neurofilament, ein Muskelprotein vorzugsweise Myosin oder seine Region, Aktinin, Laminin, ein Cytokin, ein interleukin, ein Blutprotein, vorzugsweise Serumalbumin, ein virales Protein, ein Metalloprotein oder Metallbindepotein, ein Transportprotein, oder seine Region, ein Polysaccharid-Bindepotein (PBD), CipA Cellulose-Binderegion, ein Nukleinsäure-Bindepotein oder seine Region, Crystallin oder Kristall Alpha, Beta oder Gamma, ein Ichtyoprotein vorzugsweise Astacin, Phloemprotein 1 (PP1), Phloemprotein 2 (PP2) aus Cucurbitas, ein Spacer oder ein Linker, eine Serin oder Serinreiche region, Vicilin, Legumine, Gladin, Glutenin, Hordeine, Trifolin, Vicilin-like oder ähnliches Protein vom Lupinus albus, ein Hormon, LH, FSH oder PBD-Enzym Fusionsprotein.
3. Fusionsproteine nach einem der Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein His-tag oder einen anderen Tag zur Reinigung, ein Linker oder eine Gelenkregion oder mindestens eine andere Region enthalten.
4. Nukleinsäuren, Vektoren, Expressions und Transformationssysteme für die Fusionsproteinen nach den Ansprüchen 1–3.
5. Verwendungen der Substanzen nach den Ansprüchen 1 bis 4 vorzugsweise als Werkstoffe, Medikamente, Farb- und Markierungsstoffe, Klebemittel, und diagnostischen Systemen.
6. Linker oder Spacer, gekennzeichnet durch die Formel (Pro(Gly)n)m, wobei in Glycinen durch Proline Knicks gebildet werden.
7. Verwendung der Polymere für Verdichtung der Fusionsproteine insbesondere der nach den Ansprüchen 1–5.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1 a

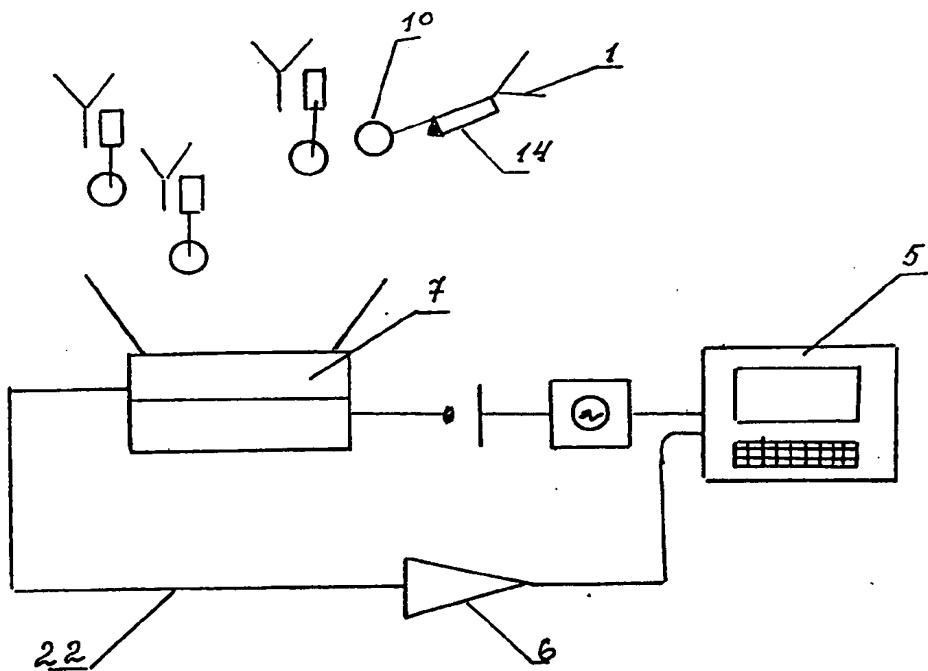


FIG. 1 b.

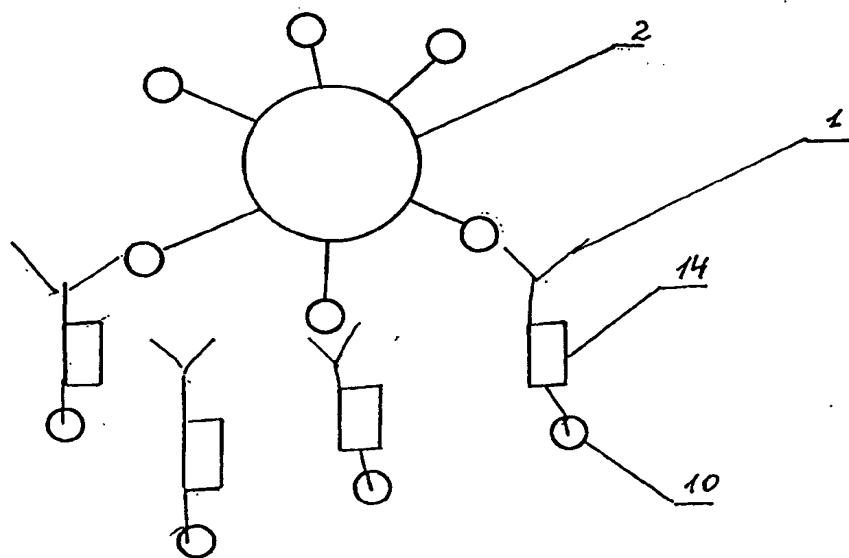


FIG. 2a

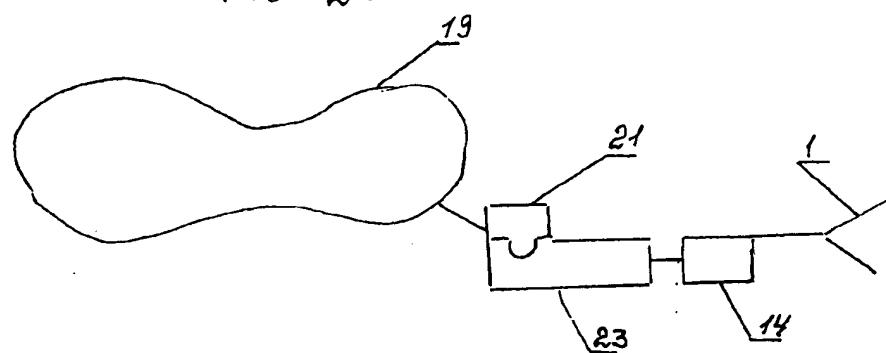


FIG. 2b

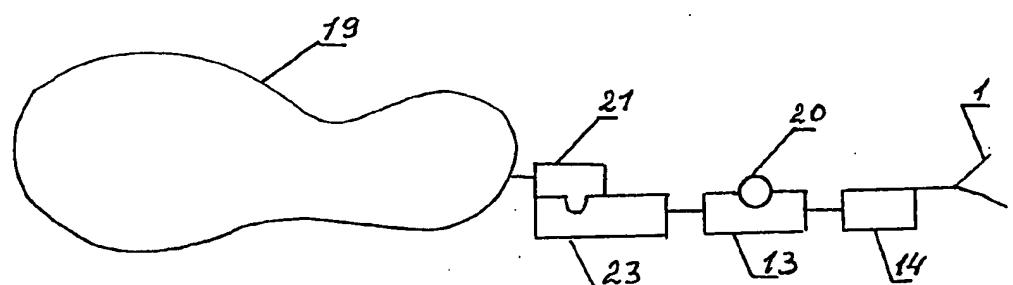
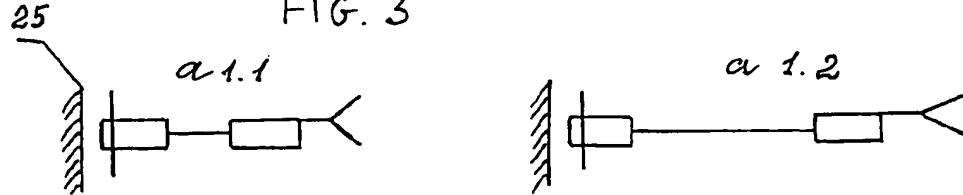
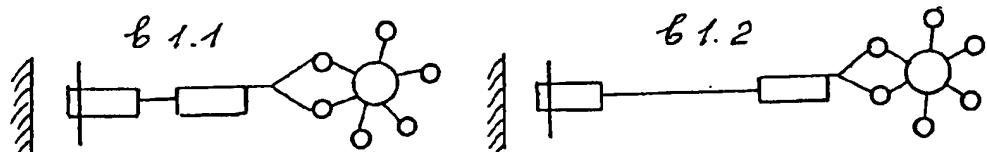


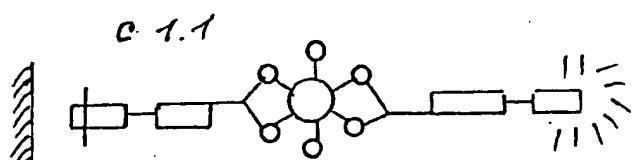
FIG. 3



*a 1.2*



*b 1.2*



*c 1.2*

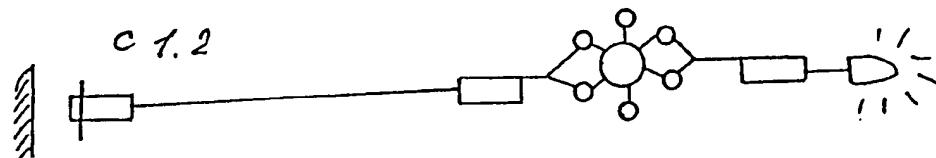


FIG. 3

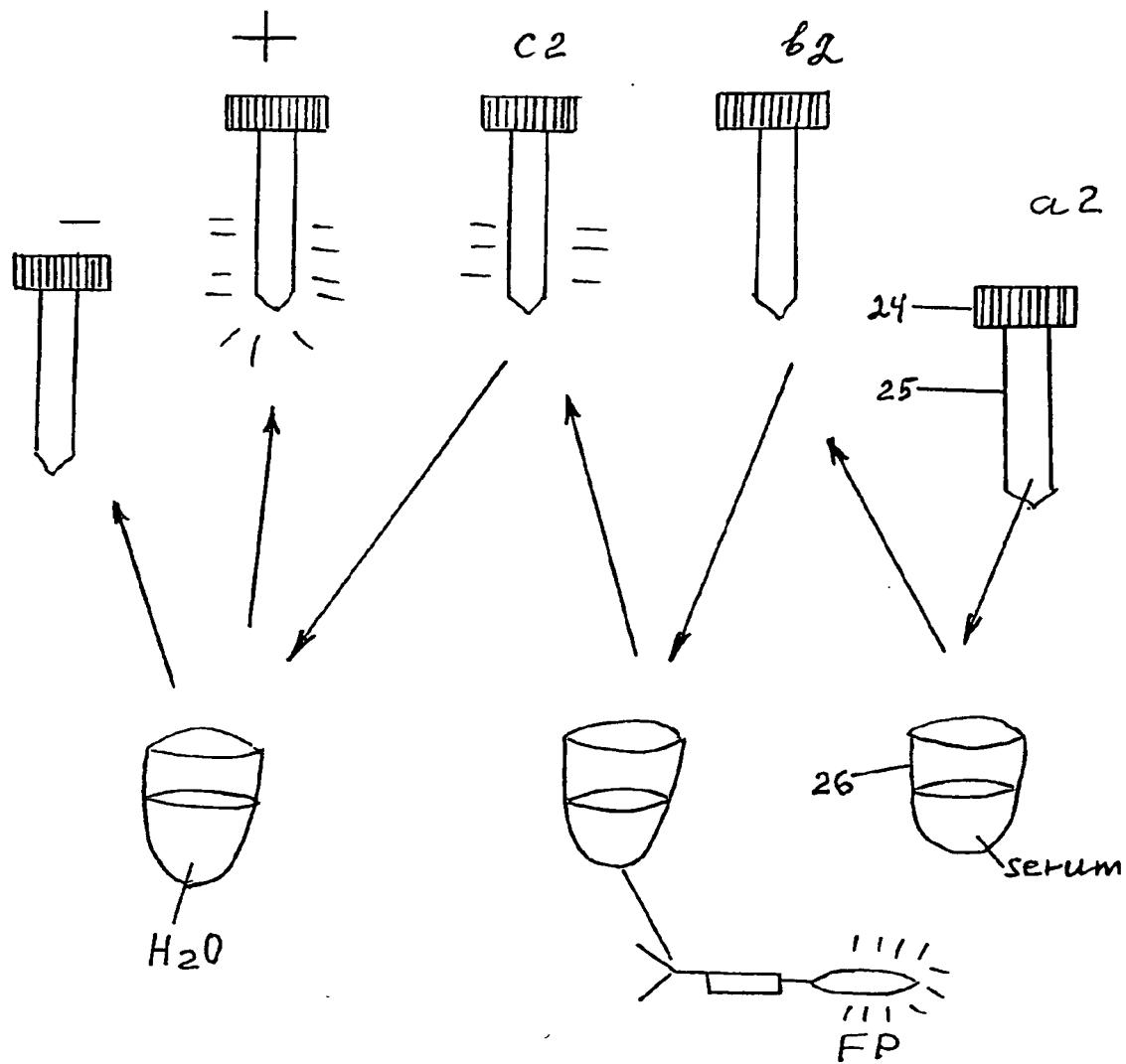


FIG. 4a

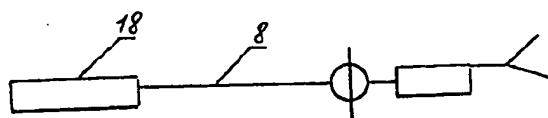
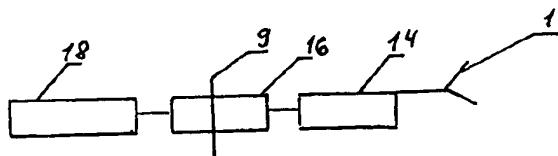


FIG. 4b

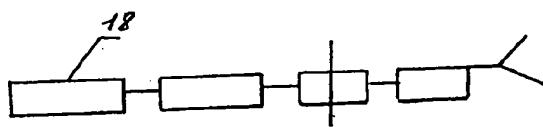
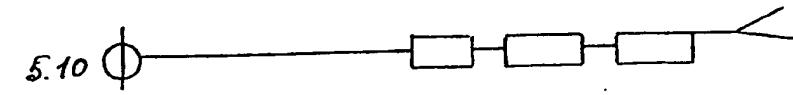
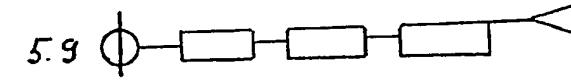
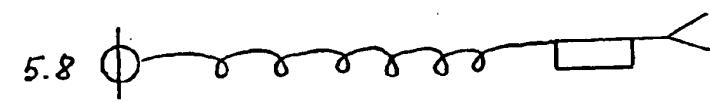
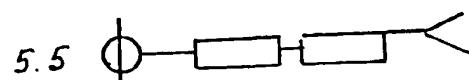
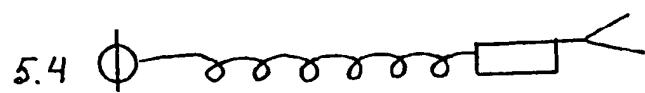
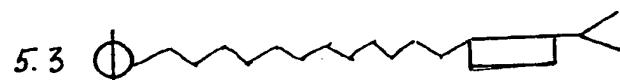
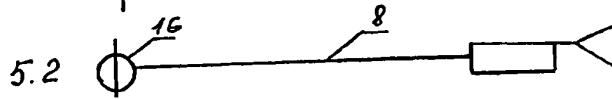
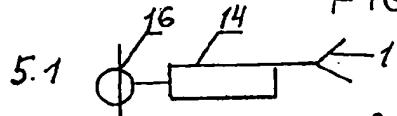
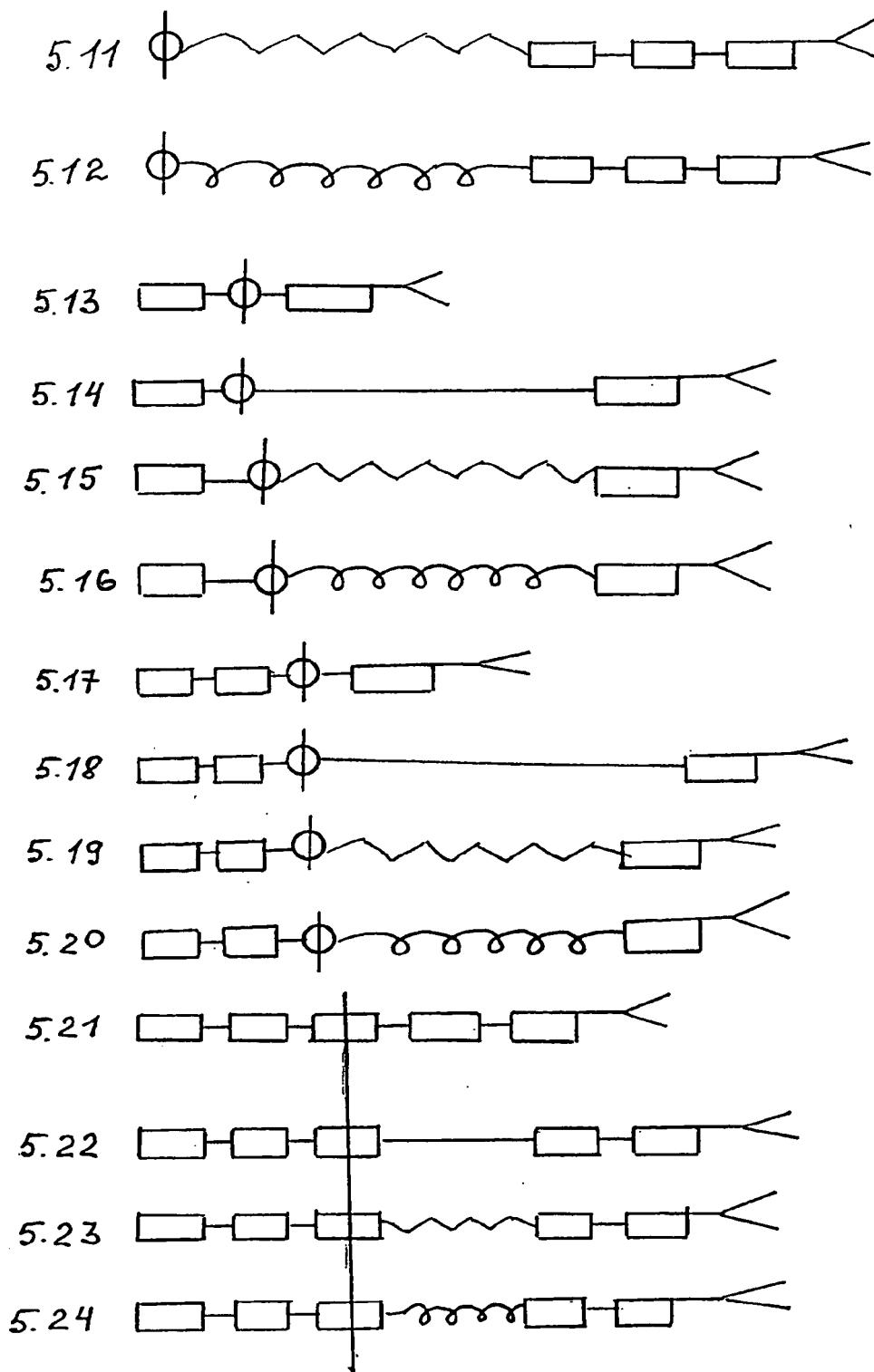


FIG. 4c

FIG. 5





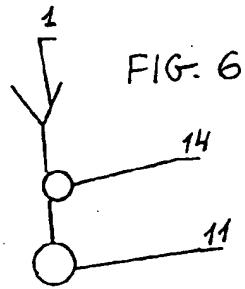


FIG. 6

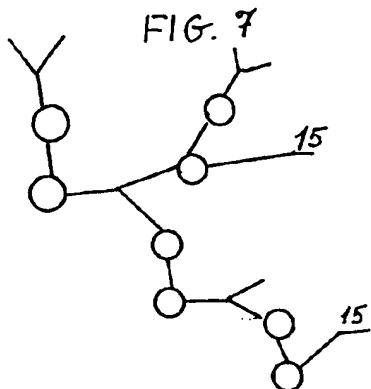


FIG. 7

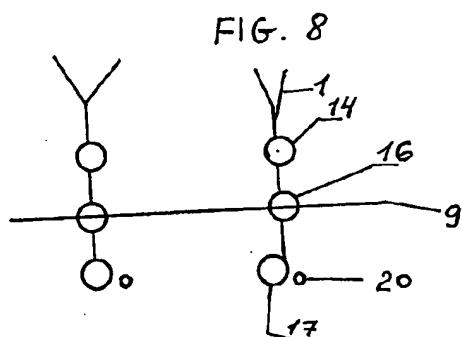


FIG. 8

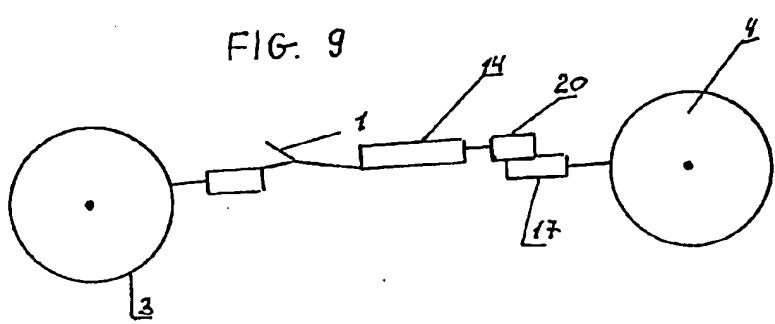


FIG. 9

FIG. 10

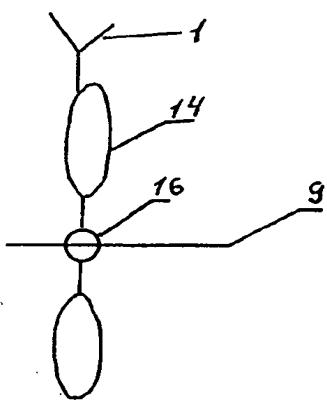


FIG. 11

